



**University of  
Zurich**<sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2014

---

## **CME. Staphylococcus aureus-Bakteriämie**

Stark, Doreen ; Imhof, Alexander ; Schneemann, Markus

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001615>

Other titles: CME. Staphylococcus aureus bacteremia

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-102105>

Journal Article

Originally published at:

Stark, Doreen; Imhof, Alexander; Schneemann, Markus (2014). CME. Staphylococcus aureus-Bakteriämie. Praxis, 103(7):365-376.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001615>

## Staphylokokkus aureus Bakteriämie

Die *Staphylokokkus aureus* Bakteriämie (SAB) ist eine der häufigsten Entitäten ernsthafter bakterieller Infektionen weltweit. Aufgrund der hohen Anzahl und Frequenz von Komplikationen durch eine SAB und die seltene Kontamination von Blutkulturen mit *S. aureus* (in prospektiven Studien 27/1809 SAB Episoden, resp. 1.5%) sollte bereits eine einzige positive Blutkultur mit *S. aureus* als klinisch signifikant angesehen werden.

Bei einer Mortalität von ca. 30% [1] sind sowohl das rasche Erkennen, die Sanierung aller potentieller Infektoci als auch eine ausreichend lange Behandlung mit Antibiotika essentiell.

**Abbildung** siehe separate Bilddatei

### Im Artikel verwendete Abkürzungen

ALT	Alanin Aminotransferase
AZ	Allgemeinzustand
BK	Blutkulturen
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DD	Differentialdiagnose
EZ	Ernährungszustand
Hb	Hämoglobin
IE	Infektiöse Endokarditis
K	Kalium
Lc	Leukozyten
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MER	Muskeleigenreflexe
MIC	Minimum inhibitory concentration
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRSA	Methicillin-resistente <i>Staphylokokkus aureus</i>
MSSA	Methicillin-sensible <i>Staphylokokkus aureus</i>
Na	Natrium
PCT	Procalcitonin
SA	<i>Staphylokokkus aureus</i>
SAB	<i>Staphylokokkus aureus</i> Bakteriämie
SIRS	Systemic Inflammatory Host Response
TP	Totalendoprothese
Tc	Thrombozyten
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TSS	Toxic Schock Syndrom
TTE	Transthorakale Echokardiographie

## Staphylokokkus aureus

*Staphylokokkus aureus* (SA) ist ein kugelförmiges, Gram-positives Bakterium, das in Haufen angeordnet ist. SA kommt fast überall in der Natur, auch auf der Haut und in den oberen Atemwegen von 25 bis 50 % aller Menschen vor und kann bei geschwächtem Immunsystem oder günstigen Bedingungen eine Infektion auslösen. Diese reichen von Hautinfektionen (Furunkel, Karbunkel), Muskelerkrankungen (Polymyositis) über Lungenentzündung, Toxic-Schock Syndrom (TSS) bis hin zur Endokarditis und Sepsis und können damit lebensbedrohlich sein.

SA besitzt eine Reihe von Pathogenitätsfaktoren die zur Ausbildung dieser Infektionen beitragen:

- Bestandteile der Zellwand wie z.B. Peptidoglykan aktivieren das Komplementsystem und führen zu Chemotaxis. Einwandernde neutrophile Granulozyten phagozytieren die Bakterien und verenden. Es entsteht Eiter.

- SA ist ein fakultativ intrazellulärer Erreger und kann mittels Fibronectin-bindender Proteine indirekt an Integrin  $\alpha 5 \beta 1$  binden und über einen Zippermechanismus in die Wirtszelle eindringen. Dies ist wichtig für die Entstehung invasiver Krankheitsbilder wie Endokarditis und Sepsis.

- Die Koagulase und der Clumping-Faktor A bewirken eine lokale Gerinnung von Fibrin und damit die Ausbildung eines Fibrinwalls, mit dem SA sich umkleidet und von Antikörpern nicht mehr erkannt wird. So kann sich das Bakterium ungehindert vermehren.

Durch Bildung von Fibrolysin wird dann der Schutzwall aufgebrochen und mittels der bakteriellen Enzyme Hyaluronidase, DNase, Lipase und Hämolysin ist es nun im Stande, interzelluläres Bindegewebe und Parenchymzellen zu lysieren und invasiv in den Wirtsorganismus vorzudringen. Eine Reihe der durch SA vermittelten Infektionen entstehen aufgrund der Bildung von Toxinen: Die Enterotoxine A-E verursachen Erbrechen und Durchfälle. Das Toxic-Shock-Syndrom-Toxin wirkt als Superantigen und führt zur polyklonalen T-Zell-Aktivierung sowie überschiessenden, nicht kontrollierten Freisetzung von Interleukinen. Die Exfoliatine sind Proteasen, die zur Ausbildung des Staphylococcal Scalded Skin Syndrome führen. Zum Nachweis der Bakterien werden die Koagulase und der Clumping Faktor herangezogen. Wichtig ist die Unterscheidung des Koagulase-positiven SA von den Koagulase-negativen Staphylokokken (SKN), die wesentlich weniger aggressiv sind.

## Therapie von SA

*Staphylococcus aureus* ist grundsätzlich empfindlich gegenüber Beta-Laktam Antibiotika, jedoch sind über 80% der Stämme resistent gegen Penicillin. Diese Antibiotikaresistenz beruht auf der Ausbildung von Penicillinasen (bakterielle Enzyme, die den Beta-Laktamring spalten und dadurch zu einer Inaktivität der Penicilline führen). Daher ist auch in unkomplizierten Fällen möglichst eine Therapie mit Penicillinase-festen Beta-Laktam-Antibiotika wie beispielsweise Flucloxacillin durchzuführen. Bei Penicillinallergie kann Clindamycin eingesetzt werden. Ebenfalls wirksam sind Fluorochinolone (z.B. Levo- und Moxifloxacin).

Als Methicillin-Resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) werden Staphylokokken bezeichnet, die aufgrund einer Veränderung der Penicillin-Bindungsproteine gegen die meisten bisher auf dem Markt verfügbaren Beta-Laktam Antibiotika resistent sind. Eine Ausnahme bildet das Ceftarolin, ein neues Cephalosporin, welches eine gute Aktivität gegenüber MRSA zeigt. Methicillin wurde historisch für den Antibiotika-Sensitivitätstest von Bakterien eingesetzt. MRSA sind häufig multiresistent (vor allem wenn diese Bakterien im Spital erworben wurden), verfügen also meist ebenso über Resistenzen gegenüber anderer Antibiotikaklassen, so gegen Chinolone, Tetracycline, Aminoglykoside, Erythromycin, Sulfonamide. Die Therapie richtet sich bei MRSA somit nach dem Antibiogramm, Vancomycin ist jedoch häufig Mittel der Wahl.



## Epidemiologie und Risikofaktoren einer SAB

Die SAB kann man aus epidemiologischer Sicht in 2 Kategorien einteilen: nosokomial und community-acquired. In beiden Kategorien ist die Inzidenz in den letzten Jahrzehnten deutlich angestiegen. Bis zu 20% der **nosokomialen Bakteriämien** werden durch SA ausgelöst [2]. Dies ergab eine Studie aus den U.S.A. aus dem Jahre 2004. Ursächlich dafür ist der steigende Gebrauch von intravaskulären Kathetern. Patienten mit einer hospital-acquired SAB sind meist älter, haben häufig eine oder mehrere Nebenerkrankungen, einen i.v. Katheter, Erkrankung der Atemwege oder eine chirurgische Wunde. Ca. 1/5 der Patienten entwickeln metastatische Komplikationen. In 6-7% der Fälle handelt es sich dabei um eine infektiöse Endokarditis (IE). Ebenfalls 20-30% der Patienten sterben an ihrer Bakteriämie. In den U.S.A. handelt es sich bei den nosokomialen SA Infektionen häufig um MRSA Bakterien. Dies ist wiederum Ursache für eine schwierigere Therapie und damit höhere Behandlungskosten [3].

Die **community-acquired SAB**, besonders wenn ein Infektfokus nicht identifiziert werden kann, ist ein Zeichen für eine komplizierte SA Infektion. Über 40% der Patienten haben metastatische Komplikationen. Die IE ist mit 21% dabei dreimal so häufig wie bei der nosokomialen SAB bei vergleichbarer Mortalität.

Patienten mit community-acquired SAB sind häufig i.v. Drogenabhängige oder haben eine klinisch unauffällige Bakteriämiequelle (Osteomyelitis, Epiduralabszess).

In Alterseinrichtungen sind es oft Dekubiti, Fussulcera bei Diabetikern oder chronische Wunden die als Auslöser einer SAB in Frage kommen. Bei den älteren Patienten fehlen häufig klinische Hinweise auf das Vorliegen von metastatischen Komplikationen (Gelenkschmerzen etc.)

Als Risikofaktoren sind neben urologischen Kathetern, orthopädischen/vaskulären Prothesen, Herzschrittmachern vor allem i.v. Katheter die häufigste Quelle einer SAB. Auch i.v. Drogenabhängige, welche meist jünger sind und über weniger Komorbiditäten als die älteren Patienten verfügen, sind gefährdet für eine Bakteriämie auf Grund einer hohen Hautkolonisationsrate mit SA und der Benutzung von unsterilem Material.

Patienten mit einer nasalen Besiedlung von SA haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko für eine SAB, bei insgesamt verminderter Mortalität. Dies ist vermutlich dadurch erklärbar, dass Unterschiede in der Immunantwort auf SA bestehen zwischen SA-Trägern und Nicht-SA-trägern [4].

Seltenere Risikofaktoren sind erbliche Defekte in der Funktion der weissen Blutkörperchen wie z.B. beim Wiskott Aldrich Syndrom.

## Prävalenz in Europa und der Schweiz

In der Schweiz ist nach Daten aus den Jahren 2004 bis 2007 die grösste Verbreitung von MRSA im Tessin mit 19.7%. Es folgen die West- (11.3%), Zentral- (4.8%) und Ostschweiz (4.5%). In einer Untersuchung aus dem Jahre 2008 sind Portugal (>50%), Spanien, Italien, Grossbritannien sowie Griechenland und die Türkei (jeweils 25-50%) die Länder in Europa mit dem höchsten Anteil an MRSA.



## Clinical Approach

Das Vorgehen bezüglich SAB beinhaltet eine sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung, ein infektiologisches Konsil, eine diagnostische Evaluation mittels Echokardiographie sowie weitere bildgebende Verfahren je nach klinischen Befunden. Im Folgenden werden die einzelnen Punkte genauer beleuchtet.

## Anamnese und Klinische Untersuchung

Das wichtigste für den clinical approach zur SAB sind eine sorgfältige Anamnese sowie die körperliche Untersuchung. Sowohl künstliche Herzklappen als auch veränderte Nativ-Klappen, Gelenkprothesen

und Hautläsionen dienen oft als Ausgangspunkte der Infektion. Als häufigste Ursache einer SAB sind jedoch intravenöse Katheter zu nennen.

Ist die Quelle der Bakteriämie ungewiss, sollten die Patienten nach Eintrittspforten, Weichteilinfektionen und nach Dauerkathetern gefragt werden. Knochen- oder Gelenkschmerzen, insbesondere aber Rückenschmerzen (DD Osteomyelitis, Spondylodiszitis, epiduraler Abszess), Fieber, häufiges Schwitzen (IE), Bauchschmerzen (Milzinfarkt, Psoasabszess, Niereninfarkt), Kopfschmerzen (septische Embolie) können Hinweise für metastatische Komplikationen sein. Die klinische Untersuchung sollte eine genaue Herzauskultation (Zeichen für ein neues Herzgeräusch) beinhalten. Eine energische Suche nach klinischen Stigmata für eine IE sollte ebenfalls erfolgen für Hinweise auf grosse/kleine Emboli (Augenfundus, Konjunktiven, Haut, Finger). Die initiale neurologische Evaluation kann Hinweise auf fokal neurologische Defizite geben und dient ebenfalls als Baseline-Untersuchung, sollten sich später neurologische Einschränkungen zeigen. Metastatische Komplikationen können sich innerhalb der ersten Tage manifestieren, manche bleiben für mehrere Wochen unbemerkt. Bei ca. 10-40% der Patienten kann kein Fokus identifiziert werden.

## Infektiologisches Konsil

Die Konsultation eines Infektiologen sollte wenn immer möglich am Patientenbett stattfinden. Im Vergleich zur telefonischen Konsultation war die Mortalität innerhalb von 90 Tagen in einer retrospektiven Studie deutlich geringer (1% versus 8% [5]). Weiterhin konnten bei der bedside Konsultation weniger Wiederaufnahmen und Reinfektionen verzeichnet werden als bei der alleinigen telefonischen Konsultation. Diese Resultate unterstreichen die wiederholten Untersuchungen auf metastatische Komplikationen und/oder Hinweise auf die Bakteriämiequelle.



Generell sollte eine einzige positive Blutkultur mit SA als klinisch signifikant angesehen werden und eine sofortige klinische Untersuchung und eine empirische intravenöse antibiotische Therapie zur Folge haben. Da die Häufigkeit einer IE bei der SAB um 25-32% liegt, sollten alle Patienten mit einer SAB eine Echokardiographie erhalten. Ob dabei die Diagnostik mittels transthorakaler (TTE) oder aber transösophagealer Echokardiographie (TEE) durchgeführt werden sollte, ist Gegenstand von Diskussionen.

Obwohl ein negativer Befund in der TTE eine IE nicht sicher ausschließt, sollte als erster Schritt eine TTE erfolgen. Bei Nachweis einer Vegetation kann dann auf eine TEE verzichtet werden.

Die TEE ist besonders wichtig bei Vorhandensein von Risikofaktoren für eine IE (persistierende Bakteriämie unter Therapie, ungewisse Dauer der Bakteriämie v.a. community-acquired SAB, Herzklappenersatz, Vorliegen einer Anomalie der Nativklappen, kein entfernbare Device, periphere septische Embolie).

5-7 Tage nach Beginn der Bakteriämie ist die TEE am sensitivsten [6]. Bei Patienten ohne prädisponierende Faktoren oder klinische Zeichen für eine IE, deren Fieber/Bakteriämie innerhalb von 72h regredient ist, kann auf eine TEE verzichtet werden.

Insgesamt ist bei kleinen Vegetationen (<5mm) oder aber Vegetationen auf der Aorta- und Mitralklappe die transösophageale der transthorakalen Echokardiographie überlegen [7].

Die weitere Bildgebung richtet sich nach der Anamnese und den klinischen Befunden. Ein MRI bei Rückenschmerzen (Osteomyelitis), CT bei Bauchschmerzen (Nieren/Milzinfarkt) bzw. MRI bei Kopfschmerzen und vermuteter oder nachgewiesener IE sind zwingend.



## Therapie/ Prognose

Die Therapie bei SAB besteht zum einen aus dem Entfernen des Fremd- und infektiösen Materials (Katheter etc., Drainage von Abszessen) zum anderen aus einer antimikrobiellen Behandlung. Bei Nachweis von positiven Blutkulturen mit Gram-positiven Bakterien, sollte eine sofortige empirische Antibiotikagabe erfolgen, je nach Epidemiologie muss die Antibiotikatherapie eine Aktivität gegen MRSA, wie z.B. Vancomycin 30mg/kg/24h (auf 2 Dosen aufgeteilt) haben. Nach Erhalt des Antibiogrammes können spezifisch MSSA bzw. MRSA therapiert werden.

**Methicillin-sensible S. aureus (MSSA)** können bei SAB und Penicillinsensibilität mit Penicillin (4 Mio E i.v. alle 4h) behandelt werden. Da jedoch viele SA eine Penicillin-Resistenz durch die Bildung von Penicillinasen aufweisen, sind Nafcillin (2g i.v. alle 4h), Oxacillin (2g alle 4 h) oder Flucloxacillin (2g i.v. alle 4-6h) zu bevorzugen. Letztere sind Penicillinase-fest.

Bei Penicillin-Allergie ist Cefazolin, ein Cephalosporin der 1. Generation eine gute Alternative.

Vancomycin ist weniger wirksam und mit einer höheren Rückfallrate bei MSSA assoziiert und sollte deswegen nur bei MRSA angewendet werden.

Generell ist eine Kombinationstherapie von Vancomycin oder Penicillinen mit Aminoglykosiden nicht notwendig. Obwohl in einigen randomisierten Studien eine raschere Regredienz der Bakteriämie gezeigt wurde, waren die Heilungsraten vergleichbar mit einer Monotherapie von MSSA mit B-Laktam Antibiotika. Dagegen zeigte sich eine grössere Inzidenz von Nierenfunktionsstörungen unter Gentamicingabe, ähnliches galt für Daptomycin Monotherapie verglichen mit Gentamicin plus Penicillin [8-9].

Zur Therapie der **Methicillin-resistenten S. aureus (MRSA)** Bakteriämie sind aktuell Vancomycin und Daptomycin Mittel der Wahl.

Vancomycin – ein Glykopeptid – hemmt die Zellwandsynthese und ist sehr gut beim Einsatz für SAB untersucht. Eine Alternative zu Vancomycin sollte bei Nebenwirkungen oder einer Infektion mit einem Bakterium ohne ausreichende Sensibilität auf Vancomycin eingesetzt werden. Vancomycin sollte in einer Dosierung von 1g i.v. alle 12-Stunden appliziert werden. Zu beachten im Antibiogramm ist die minimum inhibitory concentration (MIC) von Vancomycin (sensibel=MIC<2mcg/ml, intermediär=MIC 4 bis 8mcg/ml, resistent=MIC>16mcg/ml). In einer Metaanalyse von 2012 zeigte sich eine höhere Mortalität bei Patienten mit MRSA Bakteriämie, wenn die Vancomycin MIC>2mcg/ml lag [10].

Daptomycin ist ein zyklisches Lipopeptid, das eine Depolarisation der Bakterienzellwand bewirkt. Neben der Behandlung von Hautinfektionen ist Daptomycin gut für die MRSA Bakteriämie (mit oder ohne IE) untersucht. Die Patienten sollten unter der Therapie regelmässig auf periphere Polyneuropathie/Myopathie untersucht werden, mit wöchentlicher Kontrolle der Kreatinkinase (CK). Ebenso kann eine eosinophile Pneumonie ausgelöst werden. Eine Dosierung von 6mg/kg einmal tgl. für eine Dauer von 14 Tagen zur Therapie der Bakteriämie ist bisher gut untersucht. Daten für eine höhere Dosierung sowie längere Therapiedauer sind rar.

Eine Kombinationstherapie von Vancomycin mit Gentamicin oder Rifampicin ist für eine MRSA SAB ohne Vorhandensein von künstlichem Material (z.B. Herzklappen) nicht zu empfehlen.

Insgesamt ist die Mortalität unter MRSA Bakteriämie höher als bei MSSA Bakteriämie.

Bei persistierender Bakteriämie nach 48h nach Beginn der Antibiotikatherapie sollte eine erneute Evaluation hinsichtlich Resistenzprüfung und eine klinische Untersuchung auf okkulte Infektfoci erfolgen.

## Dauer der Therapie

Die Dauer der Therapie hängt zum grossen Teil von der Ätiologie der Infektion ab und davon, ob der Infektfokus entfernt werden kann.

Bei einem sanierbaren Fokus ist eine Therapiedauer von 14 Tagen ausreichend, wenn folgende Bedingungen erfüllt werden:

- Afebriler Patient 48h nach Beginn der Antibiotikatherapie und Infektfokus entfernt
- Negative Blutkulturen 2-4 Tage nach Beginn der Antibiotikatherapie und entfernter Infektfokus
- Kein Hinweis auf metastatische Komplikationen
- Keine Klappenabnormalität
- Keine implantierten Devices (z.B. künstliche Herzklappen)

Bei tiefem Infektfokus hängt die Therapiedauer vom zugrunde liegenden Fokus (z.B. Endokarditis, Osteomyelitis ab)

Trotz bisher geringer Evidenz ist eine 4-6-wöchige i.v. Therapie bei linksseitiger Endokarditis mit SAB, nicht zu entfernenden Primärfocus, metastatischer Infektionen oder persistierender Bakteriämie nach Katheterentfernung die aktuelle Standardtherapie.

Bei Rechtsherzendokarditis kann die i.v. Therapiedauer gemäss einiger Studien auf 2 Wochen verkürzt werden [11].

## Prognose

Die Mortalität der SAB beträgt ca. 20-40% und liegt höher bei Patienten mit MRSA Infektion sowie Vorhandensein von Komorbiditäten und positiven Blutkulturen bereits <12h nach Abnahme.

Ein höheres Risiko eines SAB Rezidivs besteht bei verbliebenem Fremdmaterial in situ.



## Fallbericht



### Anamnese des/der Patienten/in

**Anamnese:** Zuweisung eines 82-jährigen Patienten aus einem externen Spital, welcher sich dort selbst mit Fieber bis 40.5°C, Schwindel, Schüttelfrost, einmaliger Diarrhoe vorstellte. Kein Husten/Auswurf/Übelkeit/Erbrechen. Trotz 3l NaCl 0.9% bisher keine Besserung des systolischen Blutdruckes von 74mmHg.

#### Vorbestehende Erkrankungen:

- Hypertensive Kardiomyopathie mit permanentem Vorhofflimmern
- Chronische Niereninsuffizienz
- St.n. Aortenklappenersatz und Composite-Graft (biologisch) der Aorta Ascendens 2007 bei Aneurysma der A. ascendens mit mittelschwerer Aorteninsuffizienz
- Kollagenkolitis

**Systemanamnese:** Keine Allergien. Keine Noxen. ca. 6 x tgl. dünner Stuhlgang. Beim Bergauflaufen leichte Dyspnoe, keine Orthopnoe. Gewicht konstant 80 kg, keine Beinödeme (trägt Stützstrümpfe).

#### Persönliche Anamnese:

1980 Urolithiasis links, 1991 Karpaltunnelsyndrom rechts, Lap. Hernienplastik links 1996 und rechts 2005, 1999 TUR-P, 2010 Hüft TP rechts, 2003 Hüft TP links, Katarakt OP, Varikosis St.n. thorakoskopischer Pleuradekortikation rechts 2008 bei rez. Pleuraergüssen unklarer Genese. St. n. Herpes zoster anfangs Januar bis Mitte Februar 2012

**Sozialanamnese:** pensionierter Schweizer Lehrer, bisher selbstständig, lebt allein

### Weg zur Diagnose/Kommentar

Auffallend sind das Fieber mit Schüttelfrost sowie das bereits bei Eintritt schwere septische Zustandsbild mit anhaltender Hypotonie trotz Volumengabe. Zusätzlich sollte man bei anamnestisch St.n. Aortenklappenersatz und Compositegraft, also Fremdmaterial in situ bereits hier Differentialdiagnostisch an einen Infekt des endovaskulären Materials denken und nach Eintrittspforten suchen.



### Befunde des/der Patienten/in

#### Status bei Eintritt Intensivstation

82jähriger Patient, 178 cm, Gewicht: 80 kg, in reduziertem AZ und normalem EZ, wach und orientiert. Blutdruck invasiv 108/65 mmHg, Herzfrequenz 94/min. im Vorhofflimmern (6 Gamma Noradrenalin), SpO2 94 % bei 4 l Sauerstoff über Nasenbrille. Aurikuläre Temperatur 36.8° C. Arrhythmia absoluta, reine Herztöne, keine Geräusche. Keine Strömungsgeräusche über den Karotiden, periphere Pulse (re/li): A. femoralis +/+, A. dors. ped. +/+ und A. radialis +/+. Hyperpigmentierung beider Unterschenkel, Varizen, Petechien an beiden

### Weg zur Diagnose/Kommentar

Klinisch auffällig sind petechiale Blutungen an beiden Unterschenkeln bei bestehender Thrombopenie,.

<p>Unterschenkeln. Normales Atemgeräusch über allen Lungenfeldern, keine Rasselgeräusche. Abdomen ausladend, weich, indolent rege, glucksende Darmgeräusche. Pupillen 2 mm, isokor, prompte Reaktion auf Licht, Okulomotorik intakt. Periphere Sensomotorik (grobe Kraft und Sensibilität) unauffällig, Babinski beidseits negativ. MER (re/li): Biceps +/+, Patellarsehne +/+</p>																									
<p><b>Aktuelle Therapie</b></p> <p>Co-Amoxicillin, Clarithromycin, Paracetamol, Aspirin, Heparin, Noradrenalin</p> <p><b>Routinelabor</b></p> <table border="0"> <tr> <td><b>Hb 123g/l</b> ↓</td><td>(134 – 170g/l)</td></tr> <tr> <td><b>Tc 76 G/l</b> ↓</td><td>(143-400 G/l)</td></tr> <tr> <td><b>Lc 15.3 G/l</b> ↓</td><td>(3.0-9.6 G/l)</td></tr> <tr> <td><b>Neutrophile 13.674 G/l</b> ↑</td><td>(1.4-8.0 G/l)</td></tr> <tr> <td><b>Quick 36%</b> ↓</td><td>(70-120%)</td></tr> <tr> <td><b>Kreatinin 172 umol/l</b> ↑↑</td><td>(62 – 106 umol/l)</td></tr> <tr> <td><b>CRP 127mg/l</b> ↑↑</td><td>(&lt;5 mg/l)</td></tr> <tr> <td><b>PCT 22.48 ug/l</b> ↑↑</td><td>(&lt;0.1)</td></tr> <tr> <td>Bilirubin umol/l 18</td><td>(&lt;21)</td></tr> <tr> <td>ALT 48 U/l</td><td>(10-50 U/l)</td></tr> <tr> <td>K 3.8mmol/l</td><td>(3.4-4.5mmol)</td></tr> <tr> <td>Na 134 mmol/l</td><td>(136-146mmol/l)</td></tr> </table> <p>Legionellen Antigen negativ Urinstatus: Leukozyten negativ, Mikroorganismen negativ</p> <p><b>Weitere Befunde</b></p> <p>Röntgen-Thorax: Keine grösseren Pleuraergüsse, keine pulmonalen Infiltrate.</p> <p>TEE Tag 2: Keine Hinweise auf Endokarditis. Normal funktionierende Aortenbioklappe und Ascendens Ersatz. Plaques Grad III in der Aorta thoracalis. LVEF ca. 45% bei tachykardem Vorhofflimmern. Leichte Mitralinsuffizienz</p> <p>TEE Tag 12: Kein Anhalt für Vegetationen, kein Anhalt für intrakardiale Thromben.</p> <p>TEE Tag 17: weiterhin keine Vegetationen</p> <p>EKG: normokardes Vorhofflimmern, Linkslagetyt, ausgeprägte Ventrikuläre Extrasystolen</p> <p><b>Erweitertes Labor</b></p> <p>Blutkulturen (BK): 4/4 BK vom Eintrittstag positiv, Gram-positive Kokken in Haufen: SA, oxacillin-sensibel</p> <p>Weitere Blutkulturen nach Antibiotikatherapie blieben negativ</p> <p>BK vom Tag 18: Enterococcus faecium</p>	<b>Hb 123g/l</b> ↓	(134 – 170g/l)	<b>Tc 76 G/l</b> ↓	(143-400 G/l)	<b>Lc 15.3 G/l</b> ↓	(3.0-9.6 G/l)	<b>Neutrophile 13.674 G/l</b> ↑	(1.4-8.0 G/l)	<b>Quick 36%</b> ↓	(70-120%)	<b>Kreatinin 172 umol/l</b> ↑↑	(62 – 106 umol/l)	<b>CRP 127mg/l</b> ↑↑	(<5 mg/l)	<b>PCT 22.48 ug/l</b> ↑↑	(<0.1)	Bilirubin umol/l 18	(<21)	ALT 48 U/l	(10-50 U/l)	K 3.8mmol/l	(3.4-4.5mmol)	Na 134 mmol/l	(136-146mmol/l)	<p>Der Patient hatte initial Fieber, war tachykard, zeigte eine Leukozytose und Organdysfunktionen im Sinne eines erhöhten Kreatinins, erniedrigtem Spontanquick, Thrombopenie, sodass dies bereits ein schweres septisches Zustandsbild kennzeichnet. Zusätzlich ist der Patient katecholaminpflichtig, so dass ein septischer Schock besteht (vgl. Tabelle 1).</p> <p>Es liess sich keine Eintrittspforte finden, einen anderen Infektfokus als kardial (pulmonal, urogenital, abdominal) konnte man nicht eruieren.</p> <p>Zusammen mit den 4x4 positiven BK mit SA, den Petechien an beiden Unterschenkeln sowie der Prädisposition und Fieber sind die Dukeskriterien (1major, 3 minor, s. Tabelle 2) für eine Endokarditis unter SAB erfüllt, auch wenn in der TEE keine Vegetation sichtbar ist.</p>
<b>Hb 123g/l</b> ↓	(134 – 170g/l)																								
<b>Tc 76 G/l</b> ↓	(143-400 G/l)																								
<b>Lc 15.3 G/l</b> ↓	(3.0-9.6 G/l)																								
<b>Neutrophile 13.674 G/l</b> ↑	(1.4-8.0 G/l)																								
<b>Quick 36%</b> ↓	(70-120%)																								
<b>Kreatinin 172 umol/l</b> ↑↑	(62 – 106 umol/l)																								
<b>CRP 127mg/l</b> ↑↑	(<5 mg/l)																								
<b>PCT 22.48 ug/l</b> ↑↑	(<0.1)																								
Bilirubin umol/l 18	(<21)																								
ALT 48 U/l	(10-50 U/l)																								
K 3.8mmol/l	(3.4-4.5mmol)																								
Na 134 mmol/l	(136-146mmol/l)																								

BK vom Tag 25 unter Vancomycin: Enterococcus faecium (high level resistance zu Gentamicin)	
--	--



### Verlauf, Therapie und Outcome des Patienten

Gemäss infektiologischem Konsil wurde anfänglich empirisch eine Klappenendokarditis mit Vancomycin, Rifampicin und Gentamycin behandelt. Nach Erhalt des Antibiotogrammes wurde Vancomycin bei oxacillin-sensiblen SA gestoppt und Flucloxacillin 2g alle 4h i.v. begonnen. Ohne Anhalt auf Vegetationen/Thromben im TEE von Tag 12 wurde auch Gentamicin gestoppt und Rimactan weitergeführt bei liegendem intravasalem Fremdkörper. Die Therapiedauer wurde für insgesamt 6 Wochen terminiert.

Im weiteren Verlauf fieberte der Patient jedoch wieder auf, wurde delirant mit steigendem CRP. Vancomycin wurde erneut begonnen bei nun zusätzlicher Enterokokkenbakteriämie. Darunter dennoch persistierende Bakteriämie mit Enterokokkus faecium, sodass zusätzlich Daptomycin begonnen wurde. Im CT Abdomen zeigte sich kein Anhalt auf einen Infektfokus, ebenso nicht im Liquor. Zusätzlich hatte der Patient eine Hemiplegie links, eine Anisokorie sowie Aphasie entwickelt. Im CT Schädel zeigte sich unter Vollliqueminisierung und ASS ein Subduralhämatom, welches evakuiert wurde ohne weitere Blutungsereignisse im Anschluss. Septische Embolien konnten im CT Schädel nicht dokumentiert werden.

Im Verlauf wurde bei sehr engem gram positiven Spektrum unter Flucloxacillin dieses gestoppt und Piperacillin/Tazobactam begonnen. Dennoch verschlechterte sich die Situation zunehmend, der Patient entwickelte ein Multiorganversagen, wurde dialysiert, war zunehmend catecholaminpflichtig und verstarb am Tag 26 der Hospitalisation. Es erfolgte keine Autopsie.

Tabelle 1. Sepsiskriterien

I. Nachweis der Infektion
Diagnose einer Infektion über mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien
II. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), mind. 2 Kriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fieber <math>\geq 38.0^{\circ}\text{C}</math> oder Hypothermie (<math>\leq 36^{\circ}\text{C}</math>) bestätigt durch eine rektale oder intravasale/vesikale Messung</li> <li>- Tachykardie: Herzfrequenz <math>\geq 90/\text{min}</math></li> <li>- Tachypnoe (Frequenz <math>\geq 20/\text{min}</math>) oder Hyperventilation (<math>\text{PaCO}_2 \leq 4.3\text{kPa}</math>)</li> <li>- Leukozytose (<math>\geq 12000/\text{mm}^3</math>) oder Leukopenie (<math>\leq 4000/\text{mm}^3</math>) oder <math>\geq 10\%</math> unreife Neutrophile im Differentialblutbild</li> </ul>
III. Akute Organdysfunktion (mind. 1 Kriterium)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium</li> <li>- Relative oder absolute Thrombopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24h oder Thrombozytenzahl <math>\leq 100.000/\text{mm}^3</math>. Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein.</li> <li>- Arterielle Hypoxämie: <math>\text{PaO}_2 \leq 10\text{kPa}</math> (<math>\leq 75\text{mmHg}</math>) unter Raumluft oder ein <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2</math>-Verhältnis von <math>\leq 33\text{kPa}</math> (<math>\leq 250\text{mmHg}</math>) unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein.</li> <li>- Renale Dysfunktion: eine Diurese von <math>\leq 0.5\text{ml/kg/h}</math> für wenigstens 2 h trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins <math>&gt; 2\text{x}</math> oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.</li> <li>- Metabolische Azidose: Base Excess <math>\leq 5\text{mmol/l}</math> oder eine Laktatkonzentration <math>&gt; 1.5\text{x}</math> oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.</li> </ul>
<b>Sepsis:</b> Kriterien I und II
<b>Schwere Sepsis:</b> Kriterien I, II und III
<b>Septischer Schock:</b> Kriterien I und II sowie für wenigstens 1h ein systolischer arterieller Blutdruck $\leq 90\text{mmHg}$ bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck $\leq 65\text{mmHg}$ oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck $\geq 90\text{mmHg}$ (arteriellen Mitteldruck $\geq 65\text{mmHg}$ ) zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.

Tabelle 2. Duke Kriterien für die Diagnose einer Endokarditis

<b>Definitive IE</b>	
<b>Pathologische Kriterien</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nachgewiesene Mikroorganismen: in der BK, Histologie einer Vegetation oder in einem Embolus, oder in einem intrakardialen Abszess</li> <li>- Pathologische Läsionen: Vegetation oder intrakardialer Abszess, histologisch bestätigt mit Zeichen der aktiven Endokarditis</li> </ul>	
<b>Klinische Kriterien</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 major Kriterien <b>oder</b></li> <li>- 1 major Kriterium und 3 minor Kriterien <b>oder</b></li> <li>- 5 minor Kriterien</li> </ul>	
<b>Major Kriterien</b> <i>Positive Blutkulturen</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Typische Mikroorganismen für IE aus 2 separaten BK (SA, Streptokokcos viridans, Streptokokcos gallolyticus, HACEK-Gruppe, Community acquired Enterococccen ohne Primärfokus <b>oder</b></li> <li>- persistierend positive BK (BK mit 12h Verzögerung abgenommen <b>oder</b> 3 von 4 oder eine Mehrheit von mehreren BK mit 1h Verzögerung abgenommen)</li> <li>- eine einzige positive BK mit Coxiella burnetii oder Anti Phase I IgG Antikörpertiter &gt; 1:800</li> </ul> <i>Evidenz einer endokardialen Beteiligung</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Positives Echokardiogramm für IE (flottierende intrakardiale Masse an feiner Klappe oder Klappenfäden oder im Bereich eines Jets <b>oder</b> implantiertem Material oder Abszess <b>oder</b> neue partielle Dehiszenz einer künstlichen Herzklappe)</li> <li>- Neue Klappeninsuffizienz</li> </ul>	<b>Minor Kriterien</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prädisposition – Herzoperation, i.v.-Drogenabusus</li> <li>- Fieber <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math></li> <li>- Vaskuläre Phänomene (grosse/kleine arterielle Emboli, septische pulmonale Infarkte, Mykotisches Aneurysma, intrakranielle Hämorrhagie, konjunktivale Blutungen, Janeway Lesions)</li> <li>- Immunologische Phänomene (Glomerulonephritis, Oslerknötchen, Roth spots, positiver Rheumafaktor)</li> <li>- Mikrobiologische Evidenz (positive BK, welche nicht die major Kriterien erfüllt oder serologische Evidenz einer aktiven Infektion mit Organismen vereinbar mit einer IE)</li> </ul>
<b>Mögliche IE</b>	
1 major Kriterium und 1 minor Kriterium oder 3 minor Kriterien	

## Fragenkatalog

Frage 1: Welche Aussage zu Staphylokokkus aureus trifft nicht zu?  
(Einfachauswahl)

- Staphylokokkus aureus ist ein Gram-positives Bakterium.
- S. aureus kann Haut/Muskel/Lungenerkrankungen hervorrufen.
- Die Bildung von Enterotoxinen verursacht Diarrhoe und Erbrechen.
- Zum Nachweis von S. aureus wird hauptsächlich die Bildung von Fibrolysin verwendet.
- Zur Therapie sind Beta-Laktam-Antibiotika geeignet.

Frage 2) Welche Aussage zur Staphylokokkus aureus Bakteriämie trifft zu?  
(Mehrfachauswahl)

- Die SAB hat eine Mortalität von bis zu 10%.
- Bereits eine einzige Blutkultur positiv auf S. aureus sollte ein weiteres klinisches Assessment zur Folge haben.
- Faktoren, welche das Auftreten einer SAB begünstigen sind intravasale Katheter, künstliche Herzklappen, Endoprothesen.
- Die Inzidenz der SAB ist in den letzten Jahrzehnten gesunken.
- Eine infektiöse Endokarditis ist bei der nosokomialen SAB häufiger als bei der community-acquired SAB und ist ein Zeichen für eine komplizierte S. aureus Infektion.

Frage 3) Metastatische Komplikationen bei SAB sind ...  
(Mehrfachauswahl)

- a) Milzinfarkt
- b) Psoasabszess
- c) Niereninfarkt
- d) Osteomyelitis
- e) Diszitis

Frage 4) Welche Aussage/n zur Diagnostik im Rahmen einer SAB ist/sind richtig?  
(Mehrfachauswahl)

- a) Alle Patienten mit einer SAB sollten eine TTE erhalten.
- b) Alle Patienten mit einer SAB sollten eine TEE erhalten.
- c) Bei Nachweis von Klappenvegetationen bereits im TTE kann auf eine TEE verzichtet werden.
- d) Bei anamnestisch Rückenschmerzen unter SAB sollte ein MRI der Wirbelsäule erfolgen.
- e) Bei Kopfschmerzen im Rahmen einer SAB sollten ein MRI vom Schädel evaluiert werden.

Frage 5) Bezüglich der Therapie der SAB ist/sind folgende Aussagen richtig?  
(Mehrfachauswahl)

- a) Die Therapie einer SAB beruht vor allem auf der Entfernung von Fremdmaterial (z.B. i.v. Katheter) sowie einer Antibiotikatherapie.
- b) Flucloxacillin ist das Medikament der Wahl bei Infektionen mit MSSA.
- c) Zur Therapie von MRSA kann neben Flucloxacillin, Nafcillin auch Oxacillin gebraucht werden.
- d) Eine i.v. Therapiedauer von 14 Tagen ist in der Regel bei sanierbarem Infektfokus ausreichend.
- e) Unter der Therapie mit Daptomycin kann es zum Auftreten einer Polyneuropathie kommen.

Antworten zu den Fragen

Frage 1  
Falsch ist Antwort d)

- Ad a) S. aureus ist ein Gram-positives Bakterium, welches in Haufen angeordnet ist.
- Ad b) S. aureus verursacht neben Haut/Muskel- und Lungenerkrankungen auch Lungeninfektionen und Bakteriämien, welche lebensbedrohlich sein können.
- Ad c) S. aureus bildet die Enterotoxine A-E und kann dadurch Diarrhoe und Erbrechen sowie Lebensmittelintoxikationen auslösen.
- Ad d) Der Nachweis von S. aureus beruht auf dem Vorhandensein der Pathogenitätsfaktoren Koagulase und Clumping Faktor A.
- Ad e) Zur Therapie von S. aureus sind Beta-Laktam Antibiotika geeignet. Diese sollten Penicillinasefest sein.

Frage 2  
Richtig sind Aussagen b) und c)

- Ad a) Die SAB hat eine Mortalität von bis zu 30%.
- Ad b) Da eine Kontamination von Blutkulturen mit S. aureus selten ist, sollte bereits eine einzige positive Blutkultur mit S. aureus als klinisch signifikant angesehen werden.
- Ad c) Risikofaktoren für eine SAB sind Fremdmaterial jeglicher Art in Situ (i.v. Katheter, künstliche Herzklappen, urologische Katheter, Endoprothesen etc.) aber auch veränderte native Klappen.
- Ad d) Die Inzidenz ist in den letzten Jahrzehnten deutlich angestiegen. Ursächlich dafür ist u.a. der steigende Gebrauch von intravaskulären Kathetern.
- Ad e) Die infektiöse Endokarditis trifft häufiger bei der community-acquired SAB auf.

Frage 3)  
Richtig sind alle Aussagen.

Ad a)-e) Septische Embolien können sich als Oberbauchschmerzen (Milzinfarkt, Psoasabszess), Flankenschmerzen (Niereninfarkt) aber auch als Kopf- und Rückenschmerzen (Diszitis, Osteomyelitis) manifestieren.

Frage 4)

Richtig sind Aussagen a), c), d) und e)

Ad a) Da die Häufigkeit einer IE bei SAB um 25-32% liegt, sollten alle Patientin mit SAB eine Echokardiographie erhalten.

Ad b) und c) Bei Nachweis einer Vegetation im TTE kann auf eine TEE verzichtet werden. Die TEE ist besonders wichtig bei Vorhandensein von Risikofaktoren für eine IE (persistierende Bakteriämie unter Therapie, ungewisse Dauer der Bakteriämie, Herzklappenersatz, Vorliegen einer Nativklappen Anomalie, Hämodialyse Patienten, Hinweise auf Infektionen im Bereich der Wirbelsäule, Absenz eines entfernbaren Devices, periphere septische Embolie).

Ad d) Ist der Infektfokus für eine SAB unklar sollte bei anamnestischen Rückenschmerzen ein MRI der Wirbelsäule mit Frage nach Osteomyelitis/Diszitis erfolgen

Ad e) Metastatische Komplikationen im Sinne von septischen Embolien können Hirninfarkte auslösen. Bei anamnestischen Kopfschmerzen im Rahmen einer SAB sollte vor allem nach erneuter klinischer Evaluation und Vorliegen von neurologischen Defiziten ein MRI vom Kopf evaluiert werden.

Frage 4)

Richtig sind Aussagen a), d) und e)

Ad a) Die Therapie bei SAB besteht aus 2 Komponenten: zum einen dem Entfernen des Fremd- und infetösen Materials (Katheter etc., Drainage von Abszessen) sowie einer antimikrobiellen Behandlung.

Ad b) Flucloxacillin sollte, wenn immer möglich, bei Infektionen mit MSSA verwendet werden.

Ad c) Zur Therapie vom MRSA sind vor allem Vancomycin und Daptomycin geeignet.

Ad d) Kann der Primärherd/Infektfokus saniert oder entfernt werden kann eine 14-tägige i.v. Therapie ausreichend sein.

Ade) Unter der Therapie mit Daptomycin sollte der Patient regelmässig auf das Vorliegen einer peripheren Polyneuropathie untersucht werden.

### Autoren

Dr. med. Doreen Stark<sup>1</sup>, PD Dr. med. Alexander Imhof<sup>2</sup>, PD Dr. med. Markus Schneemann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, Universitätsspital Zürich und <sup>2</sup>SRO Langenthal

### Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Markus Schneemann  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin  
UniversitätsSpital Zürich  
Rämistrasse 100  
8091 Zürich  
Email: markus.schneemann@usz.ch

### Bibliographie

[1] Wyllie DH, Crook DW, Peto TE. Mortality after Staphylococcus aureus bacteraemia in two hospitals in Oxfordshire, 1997-2003: cohort study, BMJ 2006; 333: 281

[2] Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis 2004; 39:309.

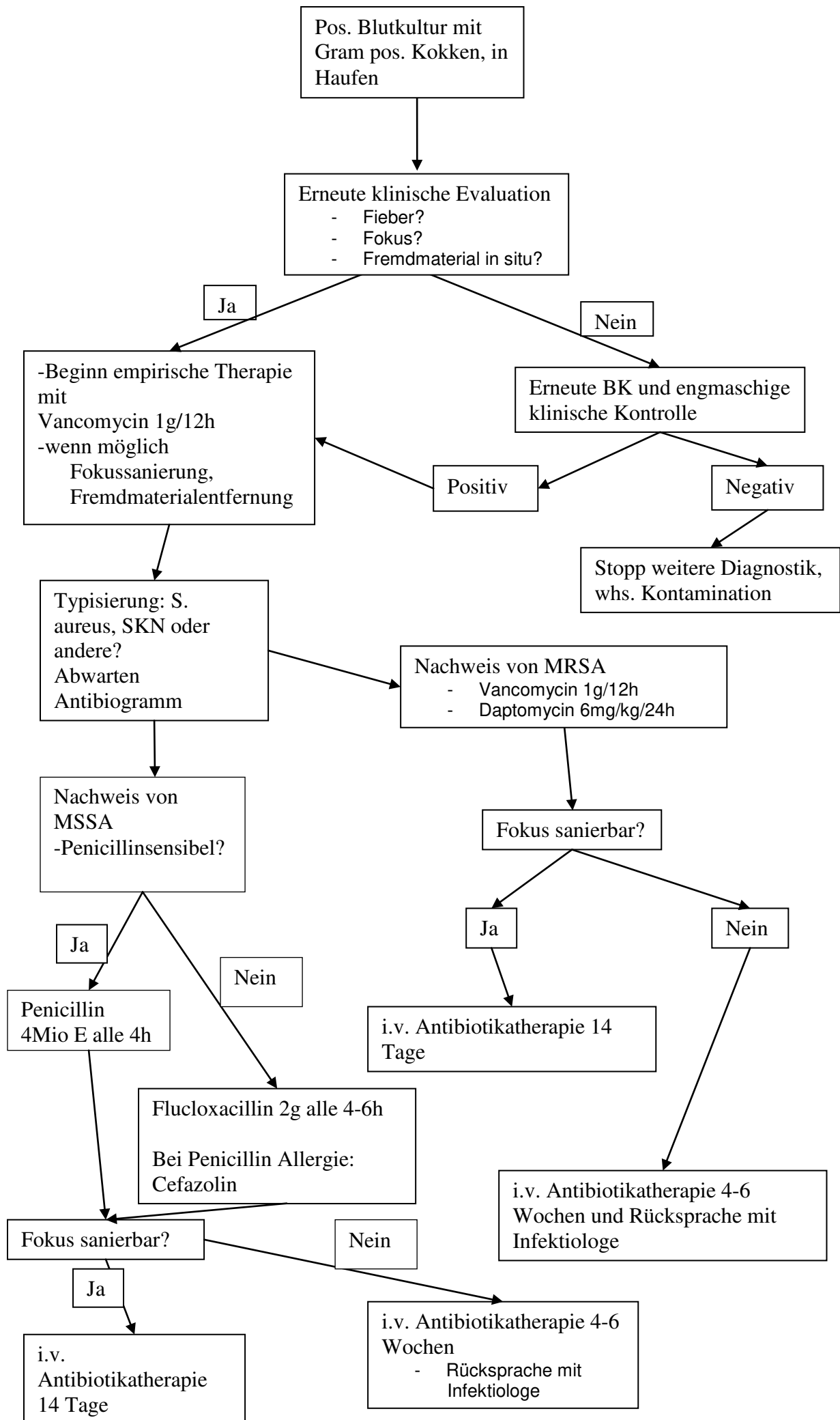
[3] Abramson MA, Sexton DJ. Nosocomial methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus primary bacteremia: at what costs? Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:408

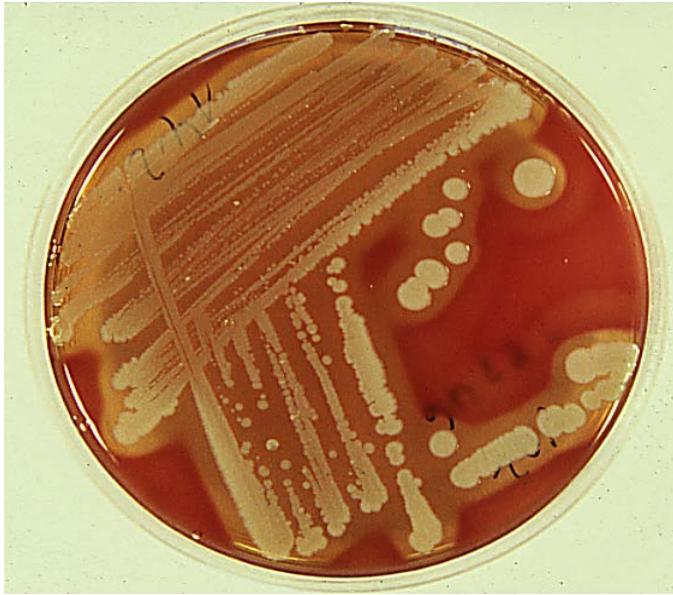
[4] Holtfreter S, Roschack K, Eichler P, et al. Staphylococcus aureus carriers neutralize superantigens by antibodies specific for their colonizing strain: a potential explanation for their improved prognosis in severe sepsis. J Infect Dis 2006; 193: 1275

- [5] Forsblom E, Ruotsalainen E, Ollgren J, Järvinen A. Telephone consultation cannot replace bedside infectious disease consultation in the management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 527
- [6] Rosen AB, Fowler VG Jr, Corey GR, et al. Cost –effectiveness of transesophageal echocardiography to determine the duration of therapy for intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Ann Intern Med* 1999;130: 810.
- [7] Shively BK, Gurule FT, Roldan CA, Leggett JH, Schiller NB: Diagnostic value of transesophageal compared with transthoracic echocardiography in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 391-97
- [8] Korzeniowski O, Sande MA. Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: A prospective study. *Ann Intern Med* 1982; 97: 496.
- [9] Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006; 355: 653
- [10] Van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 755.
- [11] Fortun J, Navas E, Martinez-Beltran J, et al. Short-course therapy for right-side endocarditis due to *Staphylococcus aureus* in drug abusers: cloxacillin versus glycopeptides in combination with gentamicin. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 120-25.
- [12] Thwaites GE, Edgeworth JD, Gkrania-Klotsas E, Kirby A, Tilley R, Török ME, Walker S, Wertheim HF, Wilson P, Llewelyn MJ; UK Clinical Infection Research Group. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Lancet Infect Dis*. 2011 Mar;11(3):208-22.

Tabeele 1: Therapie der Staphylokokkus aureus - Bakteriämie







*Staphylococcus aureus*  
auf einer  
Schafblutagarplatte  
(Prof. Dr. R. Zbinden,  
Institut für medizinische  
Mikrobiologie,  
Universität Zürich)